

10/532831  
26 APR 2004  
532,831

(12) NACH DEM VERFAHREN ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/039357 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/50, 31/573

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009800

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. September 2003 (04.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 50 543.8 29. Oktober 2002 (29.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,  
64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE).  
RUDOLPH, Markus [DE/DE]; An der Aue 11, 63263  
Neu-Isenburg (DE). DRESSMAN, Jennifer [AU/DE];  
Kleebergstrasse 12, 60322 Frankfurt (DE). BECK-  
ERT, Thomas [DE/DE]; Anton-Braith-Weg 30, 88447  
Warthausen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTILAYER DOSAGE FORMS, WHICH CONTAIN ACTIVE SUBSTANCES AND WHICH COMPRISE A NEUTRAL CORE, AND AN INNER AND OUTER COATING CONSISTING OF METHACRYLATE COPOLYMERS AND METHACRYLATE MONOMERS

(54) Bezeichnung: MEHRSCHICHTIGE WIRKSTOFFHALTIGE ARZNEIFORMEN, DIE EINEN NEUTRALEN KERN SOWIE EINEN INNEREN UND ÄUSSEREN ÜBERZUG AUS METHACRYLAT-COPOLYMEREN UND -MONOMEREN UMFASSEN

(57) Abstract: The invention relates to a multilayer dosage form comprised of: a) a neutral core; b) an inner coating consisting of a methacrylate copolymer; c) an outer coating consisting of a copolymer of which 40 to 95 % by weight is composed of radically polymerized C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl esters of acrylic acid or of methacrylic acid and of which 5 to 60 % by weight is composed of (meth)acrylate monomers having an anionic group in the alkyl radical. The invention is characterized in that the inner coating is essentially comprised of a methacrylate copolymer, of which at least up to 90 % by weight consists of (meth)acrylate monomers with neutral radicals, which, in accordance with DIN 53 787, has a minimum film formation temperature of no higher than 30 °C, and which contains the pharmaceutical active substance in bound form.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Arzneiform, aufgebaut aus a) einem neutralen Kern, b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren, c) einem äusseren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt, dadurch gekennzeichnet, dass der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

BEST AVAILABLE COPY

MEHRSCICHTIGE WIRKSTOFFHALTIGE ARZNEIFORMEN, DIE EINEN NEUTRALEN KERN SOWIE EINEN INNEREN UND ÄUSSEREN ÜBERZUG AUS METHACRYLAT-COPOLYMEREN UND -MONOMEREN UMFASSEN

## **Mehrschichtige Arzneiform**

Die Erfindung betrifft eine mehrschichtige Arzneiform mit neutralem Methacrylat-Copolymer als Bindemittel für den Wirkstoff.

## **Stand der Technik**

Die Verwendung von sogenannten neutralen Methacrylat-Copolymeren, das heißt Methacrylat-Copolymeren, die zum überwiegenden Teil aus (mindestens 95%) (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, wie Methylmethacrylat oder Ethylacrylat, bestehen, als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist seit langem bekannt.

Verwendungen in Mischungen mit anionischen Dispersionen sind beschrieben z. B. in EP-A 152 038, EP-A 208 213 oder EP-A 617 972.

WO 01/68767 beschreibt eine Dispersion, geeignet zur Verwendung als Überzugs- und Bindemittel für Arzneiformen, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% bestehend aus

- a) 90 bis 99 Gew.-% eines Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Glastemperatur  $T_g$  von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bestimmt nach der DSC-Methode und
- b) 1 - 10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 2 bis 17,3.

Die Verwendung der speziellen Emulgatoren gemäß der WO 01/68767 erlaubt es unter Beibehaltung der Stabilität der Dispersion und ihrer Teilchengrößenverteilung, daraus Arzneimittelformulierungen herzustellen, bei denen eine Phasenseparation unter Ausbildung von Kristallstrukturen durch den Emulgator unterbleibt.

Die WO 01/68767 erwähnt weiterhin, daß Schichten von mehrlagigen Überzugssystemen erzeugt werden können. Beispielsweise kann ein Kern, der z.B. basische oder wasserempfindliche Wirkstoffe enthält, mit einer Isolierschicht aus einem anderen Überzugsmaterial, wie Celluloseether, Celluloseester, kationische Polymethacrylate (wie EUDRAGIT® E 100, -RL 100, -RS 100, Röhm GmbH), versehen werden, bevor das erfindungsgemäße Überzugsmittel aufgetragen wird. Ebenso können anschließend weitere Überzüge, beispielsweise mit geruchs- oder geschmackskaschierender Wirkung oder mit ansprechender Farb- oder Glanzwirkung, aufgebracht werden.

Ein typisches Methacrylat-Copolymer gemäß der WO 01/68767 kann z. B. aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat und 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat aufgebaut sein. Gegebenenfalls können auch geringe Comonomer-Anteile anderer Vinylmonomere enthalten sein.

Mehrschichtige Arzneiformen sind hinlänglich bekannt. Die WO 01/68058 beschreibt z. B. die Verwendung einer mehrschichtigen Arzneiform, die im wesentlichen aufgebaut ist aus

- a) einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff
- b) einem inneren Überzug aus einem Copolymeren oder einer Mischung von Copolymeren, die sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1-

bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzen und einem

- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 75 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 25 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

zur Herstellung einer Arzneiform, welche im Freisetzungstest nach USP zwei Stunden bei pH 1,2 und anschließendem Umpuffern auf pH 7,0 den enthaltenen Wirkstoff im Zeitraum bis 2,0 Stunden nach Testbeginn zu weniger als 5 % und zum Zeitpunkt acht Stunden nach Testbeginn zu 30 bis 80 % freisetzt.

### **Aufgabe und Lösung**

Die vorliegende Erfindung geht von der WO 01/68767 aus. Die darin beschriebene mehrschichtige Arzneiform erlaubt die Einstellung variabler Freisetzungsprofile und eine präzise und unter definierten Bedingungen reproduzierbare Wirkstoffabgabe.

Ihre Herstellung ist durch den in mehreren Arbeitsgängen herzustellenden Mehrschichtenaufbau vergleichsweise aufwendig.

Nach Auslösung der äußeren Überzugsschicht ist zudem nicht völlig auszuschließen, daß es je nach eingestellten Schichtdicken, Zusammensetzungen, dem jeweiligen Wirkstoff und dessen Konzentration zu Wechselwirkungen zwischen der inneren Überzugsschicht und den aus dem Kern retardierend freigesetzten Wirkstoffmolekülen kommen kann. Dies scheint.

insbesondere bei Wirkstoffen mit polaren oder ionischen Molekülgruppen der Fall zu sein, die mit den positiv geladenen quaternären Ammoniumgruppen der (Meth)acrylat-Copolymere oder deren Chlorid-Gegenionen in Wechselwirkungen treten können.

Ein weiteres Problem besteht in einer offenbar durch die Ionenstärke des umgebenden Mediums beeinflussten Wirkstofffreigabecharakteristik. Da gerade orale Arzneiformen häufig mit Wasser eingenommen und auch die Ionenstärke in Magen und Darm z. B. durch die Nahrungsaufnahme immer gewissen Schwankungen unterliegen, sind die Arzneiformen in vivo wechselnden Ionenstärken ausgesetzt. Dies kann, in vivo, zu nicht immer reproduzierbaren Wirkstofffreigabecharakteristiken führen. Wünschenswert sind deshalb Arzneiformen, deren Wirkstofffreigabecharakteristiken weitestgehend unbeeinflusst von der Ionenstärke des umgebenden Mediums bleiben.

Hinzu kommt, daß die innere Überzugsschicht in der Regel mit Hilfe von Weichmachern formuliert werden muß, um eine ausreichende Flexibilität der Filme zu gewährleisten. Auch der Einsatz von Trennmitteln wie z. B. Talkum oder Glycerolmonostearat ist in der Regel unumgänglich, um ein Verkleben der überzogenen Einheiten bei oder nach dem Auftrag der inneren Überzugsschicht zu verhindern.

Es wurde daher als Aufgabe gesehen, eine mehrschichtige Arzneiform zu entwickeln, die ähnlich wie die der WO 01/68767 die Einstellung variabler Freisetzungsprofile und eine präzise, auch bei unterschiedlichen Ionenstärken des umgebenden Mediums reproduzierbare Wirkstoffabgabe erlaubt. Die mehrschichtige Arzneiform sollte jedoch vergleichsweise einfacher herstellbar sein. Zudem sollten mögliche Wechselwirkungen zwischen dem enthaltenen Wirkstoff und den mit dem Wirkstoff in Kontakt tretenden polymeren

Überzugsmitteln oder Weichmachern gering gehalten oder vermieden werden können.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine  
mehrschichtige Arzneiform, aufgebaut aus

- a) einem neutralen Kern,
- b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren
- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

dadurch gekennzeichnet, daß

der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

Gegenüber der mehrschichtige Arzneiform gemäß WO 01/68767 ist die erfindungsgemäße Arzneiform leichter herstellbar, da der Wirkstoff in einem Arbeitsschritt mit dem inneren Polymerüberzug aufgetragen werden kann. Die Verwendung eines Methacrylat-Copolymeren, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist,

ermöglicht es weitgehend oder sogar völlig auf Hilfsstoffe wie Weichmacher oder Trennmittel zu verzichten. Vorteilhafter Weise und nicht vorhersehbar wird nach Auflösung des äußeren Überzugs im Colon eine ähnlich retardierende Freisetzung des im Polymer gebundenen Wirkstoffs erhalten, wie sie bei WO 01/68767 mit einem im Kern gebundenen Wirkstoff und einem Überzug aus (Meth)acrylat-Copolymeren mit quaternären Aminogruppen möglich ist. Ein wichtiger Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneiform besteht darin, daß die Wirkstofffreigabe bei konstantem pH-Wert in einem hypotonischen und einem isotonischen Medium nahezu nicht von der Ionenstärke beeinflusst wird.

### **Ausführung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft eine

Mehrschichtige Arzneiform, die einen enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff im Freisetzungstest nach USP zwei Stunden bei pH 1,2 und anschließend dem Umpuffern auf einen pH von mindestens 6,8 den enthaltenen Wirkstoff im Zeitraum bis 2,0 Stunden nach Testbeginn zu weniger als 5 % und zum Zeitpunkt acht Stunden nach Testbeginn zu 30 bis mindestens 80 % freisetzt

und aufgebaut ist aus

- a) einem neutralen Kern,
- b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren
- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 75 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder

der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

dadurch gekennzeichnet, daß

der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

#### Kerne a)

Träger bzw. neutrale Kerne für die Überzüge sind Tabletten, Granulate, Pellets, Kristalle von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form. Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt in der Regel zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm.

Die Kerne können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie Lactose, Cellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere enthalten.

#### Innerer Überzug b)

Der inneren Überzug b) besteht im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren, das zu mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten besteht und eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53

787 von höchstens 30 °C, besonders bevorzugt höchstens 25 °C aufweist, mit einem darin gebundenen pharmazeutischen Wirkstoff.

Die Schichtdicke des inneren Überzugs kann bevorzugt zwischen 10 und 300 µm betragen

#### Methacrylat-Copolymer für den inneren Überzug b)

Das Methacrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) besteht mindestens zu 90, insbesondere zu 95, bevorzugt zu 97, insbesondere zu 99, besonders bevorzugt zu 100 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, insbesondere C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylresten.

Geeignete Monomere sind z. B. Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat. Bevorzugt sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Methylacrylat.

Die an sich neutralen Polymere können geringe Mengen Methacrylsäure oder Acrylsäure enthalten, die zwar die Wasserunlöslichkeit des Polymeren praktisch nicht verändern, jedoch die Quellung beeinflussen können und eine pH-abhängige Steuerung der Permeabilität erlauben.

In geringen Anteilen, zu höchstens 10, bevorzugt höchstens 5, besonders bevorzugt höchstens 3 oder höchstens 1 Gew.-% können andere vinylisch polymerisierbare Monomere, insbesondere (Meth)acrylatmonomere mit polaren oder ionischen Resten, z. B. Methacrylsäure oder Acrylsäure, enthalten sein.

Das (Meth)acrylat-Copolymere weist eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist

Das Methacrylat-Copolymer kann bevorzugt eine Glasstemperatur  $T_g$  von - 25 °C bis + 20 °C, bevorzugt - 10 °C bis 0 °C, bestimmt nach der DSC-Methode (ISO 11357) aufweisen.

Das Methacrylat-Copolymer des inneren Überzugs kann z. B. aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat, 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat und nicht mehr als 1 Gew.-% Methacrylsäure polymerisiert sein, wobei sich die Mengenanteile zu 100 Gew.-% addieren.

Das (Meth)acrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) kann als organische Lösung oder als Dispersion vorliegen und verarbeitet werden.

Bevorzugt setzt man das (Meth)acrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) in Form einer Dispersion, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% ein.

Die entsprechende Dispersion enthält besonders bevorzugt 1 bis 10, bevorzugt 2 bis 8, besonders bevorzugt 4 bis 6 Gew.-% bezogen auf den Feststoffanteil eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15, 7 bis 19,5. Geeignet ist z. B. Polyoxyethylen-100-isononylphenol (HLB ca. 19,1).

### Emulgatoren

Emulgatoren kontrollieren den Ablauf des Emulsionspolymerisationsverfahrens, in dem sie die kettenaufbauende Reaktion der emulgierten Monomere in der Wasserphase ermöglichen. Sie sind daher ein für die Herstellung notwendiger Hilfsstoff und bestimmend für die Eigenschaften der Dispersion. Sie können üblicherweise nicht ausgetauscht werden, ohne relevante Eigenschaften der Dispersion grundlegend zu verändern.

Der HLB-Wert ist ein 1950 von Griffin eingeführtes Maß der Hydrophilie bzw. Lipophilie von nichtionischen Tensiden. Er läßt sich experimentell durch die Phenol-Titrationsmethode nach Marszall bestimmen; vgl. "Parfümerie, Kosmetik", Band 60, 1979, S. 444 - 448; weitere Literaturhinweise in Römpp, Chemie-Lexikon, 8.Aufl. 1983, S.1750. Siehe weiterhin z. B. US 4 795 643 (Seth)).

Ein HLB-Wert (Hydrophile/Lipophile Balance) läßt sich nur bei nicht ionischen Emulgatoren exakt bestimmen. Bei anionischen Emulgatoren kann dieser Wert rechnerisch ermittelt werden, liegt jedoch praktisch immer über oder weit über 20.

Die HLB-Werte der Emulgatoren haben einen deutlichen Einfluß auf die Auskristallisation des Emulgators. Im Idealfall liegen diese Werte zwischen 15, 7 und 16,2. Oberhalb des beanspruchten Bereiches kristallisieren die Emulgatoren nach dem Trocknen aus. Emulgatoren mit einem HLB-Wert unterhalb des beanspruchten Bereiches können die Dispersion nicht ausreichend stabilisieren was an starker Koagulatbildung zu erkennen ist. Die HLB Werte wurden entweder der Literatur (Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe) entnommen bzw. nach W. C. Griffin (Sonderdruck aus Parfümerie und Kosmetik 64, 311-314, 316 (1983); Hüthig Verlag, Heidelberg / Pharmind Ind. 60 Nr.1 (1998); Dielektrizitätsthermoanalyse) berechnet.

Der Emulgator soll toxikologisch unbedenklich und daher bevorzugt nichtionisch Emulgatoren sein.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-20-cetylstearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat und Polyoxyethylensorbitester

Bevorzugt sind Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

#### Herstellung einer Dispersion

Eine Dispersion wird in an sich bekannter Weise durch wäßrige Emulsionspolymerisation im Batch- oder im Zulaufverfahren, halbkontinuierlich oder auch kontinuierlich gewonnen (s. dazu z.B. DE 195 03 099 A1).

Die radikalische Polymerisation der Monomeren in Gegenwart des Emulgators erfolgt mittels radikalbildender wasserlöslicher Polymerisationsinitiatoren, bei denen die Radikalbildung thermisch oder über Redoxprozesse erfolgen kann. Gegebenenfalls werden Molekulargewichts-Regler zur Einstellung der Molmassen zugesetzt. Emulsionspolymerisate werden üblicherweise in Konzentrationen zwischen 10 und 70 Gew.% hergestellt. Günstig ist ein Feststoffgehalt von 30 - 50 Gew.%. Die diskontinuierliche Herstellung erfolgt in der Regel in Rührkessel-Reaktoren.

Zur Herstellung werden bei einer einfachen Batchherstellung alle Monomeren gemäß der gewünschten Copolymerzusammensetzung zusammen mit dem Emulgator, Initiatoren, Reglern und sonstigen Hilfsmitteln zusammen mit

Wasser in einem Reaktionskessel vorgelegt und darin gelöst bzw. dispergiert. Durch Aktivierung des Starters (Erhöhung der Temperatur, Zugabe des Redoxmittels) wird die polymere Kettenreaktion initiiert und durchgeführt. Hierbei bilden sich die bekannten aus Polymerketten bestehenden Latexteilchen aus.

Der Dispersion können Antischaumemulsion und Stabilisatoren zugegeben werden.

#### Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiform

##### Sprühauftrag

Die für die Umsetzung der Erfindung notwendigen Auftragsverfahren entsprechen dem Stand der Technik und sind beispielsweise in folgenden Lehrbüchern beschrieben:

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen"  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Kap 7, S.165 - 196

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms" CRS Press 1988, Chapter 7

J. W. McGinity (Ed.), Aqueous Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms,  
Marcel Dekker Inc., 1997

K. Lehmann et al., „Practical Course in Film Coating of Pharmaceutical Dosage Forms with EUDRAGIT®“, RÖHM GmbH & Co. KG., 2001

M. Dombrow (Ed.) Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy, CRS Press, 1992

## Weiterverarbeitung zu oralen Arzneiformen

Zur Anwendung kommen Verfahren nach dem üblichen Stand der Technik.

Details sind den gängigen Lehrbüchern zu entnehmen, z. B.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basel.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), insbesondere Kapitel 15 und 16, S. 626 - 642.
- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, S. 1567 - 1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Von bevorzugter Bedeutung sind dabei das Verpressen zu Tabletten und das Abfüllen in Kapseln.

Für die Applikation relevante Eigenschaften, geforderte Tests und Spezifikationen sind in Arzneibüchern aufgelistet.

## Bindung des Wirkstoffs

Die Bindung des Wirkstoffs erfolgt bevorzugt durch wäßriges Sprühen einer Wirkstoff-haltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion auf die Kerne a), z. B. Saccharose Pellets, unter Bindung des Wirkstoffs nach dem Abdampfen bzw. der Verflüchtigung des Wassers. Die Produkttemperatur während des Sprühauftrages kann dabei z. B. 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35 °C betragen.

Eine Variante des Verfahrens ist das sogenannte Powder-Layering-Verfahren, bei dem die (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion gesprüht wird und dabei der Wirkstoff in Pulverform zugegeben wird.

In der Regel kann man bei der Verarbeitung der Wirkstoffhaltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion auf Trennmittel, wie z. B. Talkum oder auf einen Weichmacher-Zusatz verzichten.

Die Verarbeitung des Wirkstoffs kann bevorzugt durch Einrühren in Wasser unter zunächst heftiger Durchmischung, z. B. durch 5 bis 15 minütiges Mischen z. B. mit einem Hochgeschwindigkeitsmixer (Homogenisator) erfolgen. Die so erhaltene Suspension oder Lösung kann dann der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion zugegeben werden. Die Mischung sollte zweckmäßigerweise und bevorzugt auch während des Sprühvorgangs kontinuierlich gerührt werden. Außerdem kann ein wasserlöslicher Wirkstoff in gelöster Form in die Polymerdispersion gegeben werden und anschließend aufgesprüht werden.

Der Wirkstoff liegt im Copolymer des inneren Überzugs b) entweder in kristalliner Form vor (solid dispersion) oder in gelöster Form (solid solution) vor.

Das Wirkstoff/Polymerverhältnis der inneren Schicht kann 20 zu 1 bis 1 zu 20, bevorzugt 1 zu 1 bis 1 zu 3 betragen.

### **Pharmazeutische Wirkstoffe**

Die erfindungsgemäße Arzneiform eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe, die vorzugsweise im Dünndarm und/oder Colon freigesetzt werden sollen, und insbesondere solcher, die mit Vorteil in retardierter Form verabreicht werden können, wie Antidiabetika,

Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquilizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsentherapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Betarezeptorenblocker, Nichtsteroidale Antirheumatika, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, alpha- und beta-Sympatomimetika, (Dmeprazol, Allopurinol, Alprostadil, Prostaglandine, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, S-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Azathioprin, Balsalazid, Beclomethason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate, Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein, Coffein, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydralazin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin,

Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidantibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramat, Makrolidantibiotika, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etofenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofyllin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrase-Hemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolclerivate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, Schilddrüsenhormone, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepamin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphinderivate, Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin,

Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Barbitursäurederivate, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetryzolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsäurederivate, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan, Torasemid, Antiöstrogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Viagra, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, Xantinolnicotinat,

Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Beispiele besonders bevorzugter Wirkstoffe sind Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn wie Salicylate z.B. 5-Aminosalicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Balsalazin, Sulfasalazin, Corticosteroide, wie Budesonid, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Dexamethason, Hydrocortison, Triamcinolon, Antiasthmatica wie Theophyllin und Salbutamol, Analgetika, wie Tramadol, Morphin, Codein, , , Protonenpumpen-Inhibitoren, wie Omeprazol, Virusstatika, wie Amantadin, Memantadin, Ribavirin und Acyclovir, Lipidsenker, wie Simvastatin oder Pravastatin, H<sub>2</sub>-Blocker, wie Ranitidin oder Famotidin, Antibiotika, wie Makrolide: Erythromycin, Azithromycin Clarithromycin, Roxithromycin, Tetracycline, wie Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, wie Gyrasehemmer: Ciprofloxacin, Ofloxacin,  $\beta$ -Lactame: wie Penicilline, z. B. Phenoxypyphenylpenicillin, Cephalosporine, z. B. Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefixim und Inhibitoren z.B. Sulbactam, Sultamicillin, Clavulansäure, Aminoglycoside wie Gentamycin, Nitroimidazol-Derivate wie MetamizolACE-Hemmer, wie Enalapril oder Amlodipin, Immunmodulatoren wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Diclizimab und Infliximab, Calciumantagonisten, wie Nifedipin, Nimodipin und Nircardipin, Beta-Blocker wie Atenolol, Betaxolol, Metoprolol, Oxprenolol, Nebivolol und Propranolol, Peptide oder Hormone wie Pankreatin, ein Insulin, ein Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, ein Interferon, ein Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), ein Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, ein Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde, sein.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

#### Äußerer Überzug c)

Der äußere Überzug c) besteht in wesentlichen aus (Meth)acrylat-Copolymeren, welche aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten Einheiten von C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest bestehen. In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein. Die Carboxylgruppen können bis zu 30 mol-%, bevorzugt bis zu 5 bis 15 mol-% teilneutralisiert sein.

Geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L 100-55).

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Geeignet sind ebenfalls anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat, 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbaren Monomeren, mit der Maßgabe, daß die Glas temperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. (Typ EUDRAGIT® mit mittlerem Gehalt an Methacrylsäure).

Das Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von

20 bis 34, bevorzugt 25 bis 33, besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-% Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

20 bis 69, bevorzugt 35 bis 65, besonders bevorzugt 35 bis 55 Gew.-% Methylacrylat und gegebenenfalls

0 bis 40, bevorzugt 5 bis 35, besonders bevorzugt 15 bis 35 Gew.-% Ethylacrylat zusammen, mit der Maßgabe, daß die Glas temperatur des Copolymers (ohne Weichmacherzusatz) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60, bevorzugt 40 bis 60, besonders bevorzugt 45 bis 55 °C beträgt.

Besonders geeignet sind weiterhin auch z. B. (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Die erfindungsgemäße Arzneiform mit den genannten äußeren Überzügen, insbesondere dem Typ, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS) eignet sich besonders für Arzneiformen, die den Wirkstoff im distalen Ileum oder Colon freisetzen.

Die erfindungsgemäße Arzneiform mit den genannten äußeren Überzügen, insbesondere dem Typ, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS) eignet sich besonders für Arzneiformen, die folgende Wirkstoffklassen und Wirkstoffe enthalten und zur Therapie des Morbus Crohn oder der Colitis Ulcerosa eingesetzt werden können. Zu nennen sind die Wirkstoffklassen der Aminosalicylate, der Sulfonamide oder der Glucocorticoide. Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfalazin, Prednison, Prednisolon oder Budesonid.

Die Arzneiform eignet sich insbesondere für immunmodulatorische Wirkstoffe aus den Stoffklassen Proteine, Peptide, Oligonukleotide mit einem vermuteten Wirkort an der Darmmucosa und speziell an den „Payer's Plaques“ in der Colonmucosa.

Die erfindungsgemäße Arzneiform mit den genannten äußeren Überzügen, insbesondere der Typ, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS) eignen sich besonders für Arzneiformen, die folgende

Wirkstoffklassen und Wirkstoffe enthalten. Zu nennen sind die Wirkstoffklassen Enzyme, ein Peptidhormone, immunmodulatorische Proteine, Antigene, Antikörper oder Oligonukleotide.

Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind Pankreatin, Insulin, Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, Interferone, Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde.

Das (Meth)acrylat-Copolymer des äußeren Überzugs c) besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich aus den Monomeren Methacrylsäure, Acrylsäure, Methylmethacrylat, Methylacrylat und/oder Ethylacrylat in den oben angegebenen Mengenanteilen. In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylich copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

Die genannten Copolymere können in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Das (Meth)acrylat-Copolymer für den äußeren Überzug c) kann als organische Lösung oder als Dispersion vorliegen und verarbeitet werden.

Bevorzugt setzt man das (Meth)acrylat-Copolymer für den inneren Überzug b) in Form einer Dispersion, mit einem Feststoffgehalt von 10 - 70 Gew.-% ein.

Das (Meth)acrylat-Copolymere c) liegt bevorzugt in Form einer Dispersion z. B. mit einem Wassergehalt von 60 bis 80 Gew.-% vor. Die Carboxylgruppen können bis zu 30-mol%, bevorzugt zu 5 bis 15-mol% durch eine Base, z. B. NaOH, teilneutralisiert sein.

Die Erzeugung der inneren Schicht b) erfolgt bevorzugt durch wäßriges Sprühen einer Wirkstoff-haltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion auf Kerne, z. B. Saccharose Pellets, unter Bindung des Wirkstoffs nach dem Abdampfen bzw. der Verflüchtigung des Wassers. Die Produkttemperatur während des Sprühauftrages kann dabei z. B. 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35 °C betragen. In der Regel ist es nicht notwendig der Wirkstoff-haltigen (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion ein Trennmittel, z. B. Talkum, und einen Weichmacher, z. B. Triethylcitrat, zuzusetzen. Die Verarbeitung des Wirkstoffs kann bevorzugt durch Einrühren in Wasser unter zunächst heftiger Durchmischung, z. B. durch 5 bis 15 minütiges Mischen z. B. mit einem Hochgeschwindigkeitsmixer (Homogenisator) erfolgen. Die so erhaltene Suspension kann dann der (Meth)acrylat-Copolymer-Dispersion zugegeben werden. Die Mischung sollte zweckmäßigerweise und bevorzugt auch während des Sprühvorgangs kontinuierlich gerührt werden.

Die Schichtdicke des inneren Überzugs kann bevorzugt 10 – 300 µm betragen.

### Verschiedene Hilfsstoffe

#### Trennmittel

Trennmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Weitere Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat (GMS), Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

In der Regel enthält die innere Schicht b) nicht mehr als 1 Gew.-%, bevorzugt kein Trennmittel. Falls ein Trennmittel verwendet wird, ist Glycerolmonostearat bevorzugt.

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter

Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat (TEC), Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen in der äußeren Schicht c) können zwischen 0 und 35, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere liegen. Die innere Schicht b) enthält in der Regel höchstens 20 Gew.-%, bevorzugt nicht mehr 12 Gew.-% und besonders bevorzugt keinen Weichmacher.

Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe: Hier sind z. B., Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

#### Freigabepprofile in hypotonem und isotonem Medium

Die erfindungsgemäße mehrschichtige Arzneiform hat insbesondere die Eigenschaft, daß die prozentualen Wirkstofffreigabe-Werte in einem hypotonen und einem isotonen Freigabemedium, basierend auf Phosphatpuffer pH 6,8, im Zeitraum von 1 bis 5 Stunden zu keinem Zeitpunkt um mehr als 10 %, bevorzugt um nicht mehr als 5 % voneinander abweichen. Als hypotones Medium kann Phosphatpuffer pH 6,8 mit einer osmotischen Konzentration von 80 Osmol verwendet werden. Als isotones Medium kann Phosphatpuffer pH 6,8 verwendet werden, bei dem durch Zusatz von NaCl eine osmotische Konzentration von 300 Osmol eingestellt ist.

Die mehrschichtige Arzneiform kann weiterhin, dadurch charakterisiert werden, daß sie im Freisetzungstest nach USP zwei Stunden bei pH 1,2 und anschließendem Umpuffern auf pH 7,0 den enthaltenen Wirkstoff im Zeitraum bis 2,0 Stunden nach Testbeginn zu weniger als 5 % und zum Zeitpunkt acht Stunden nach Testbeginn zu 30 bis 100 % freisetzt.

## BEISPIELE

### **Beispiel 1 - 3: Versuchsbeschreibung zu Sprüheinbettung von Budesonid in EUDRAGIT® NE 30 D (Copolymer aus 65 Gew.-% Ethylacrylat und 35 Gew.-% Methylmethacrylat )**

Untersucht wurde, ob durch eine Sprüheinbettung eine Freigabeverzögerung erzielt werden kann, die den therapeutischen Anforderungen genügt. Die Formulierungen wurden dazu bezüglich des Wirkstoff-Polymerverhältnisses und der Polymerauftragsmengen variiert. Es wurden im Einzelnen folgende Verhältnisse Polymer zu Budesonid hergestellt: 2,5:1 und 1,6:1.

Alle Formulierungen wurden mit 3% (m/m) Polymerauftrag versehen. Bei Beispiel 1(EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 2,5:1) und Beispiel 2 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 1,6:1) wurde eine Probe jeweils bei 1% und 2% Polymerauftrag genommen. Alle Chargen wurden nach der Herstellung mit 0,5% Aerosil 200 vermischt, um ein Verkleben der Pellets, während der Lagerung zu verhindern. Vermutlich besitzt der Wirkstoff Budesonid die Wirkung eines Trennmittels. Die Trennwirkung von Budesonid wurde überprüft, in dem in Beispiel 3 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 1,6:1) komplett auf die Verwendung von Talkum als Trennmittel verzichtet wurde.

Verfahrensbedingungen / Rezepturen:

Budesonidfixierung durch Sprüheinbettung mit EUDRAGIT® NE 30D  
(Untersuchung der Einflüsse des Verhältnisses Polymer:Budesonid in der Polymerwirkstoffeinbettung). Einwaagen in Gramm.

Beispiel	1	2	3
Eudragit® NE 30D	40	40	13,3
Budesonid	4,8	7,5	2,4
Talkum	6	6	—
Wasser	166,2	159	55,4
Summe	217	212,5	71,1
Polymer:Budesonid Verhältnis	2,5:1	1,6:1	1,6:1
Probennahme entsprechend % Polymerauftrag	1, 2	1, 2	—
Lackrockensubstanz (LTS) [g]	12	12	4
Weichmacher bezogen auf LTS	—	—	—
Trennmittel bezogen auf LTS	50%	50%	—
Feststoffgehalt Dispersion (m/m)	10,5%	12,0%	9,0%
LTS bezogen auf die Kernmasse	3%	3%	1%
Überzugsgerät	Strea 1	Strea 1	Strea 1
Düsendurchmesser [mm]	0,8	0,8	0,8
Sprühdruck [bar]	0,5	0,5	0,5
Ansatzgröße [g]	400	400	400
Auftragsmenge [g]	217	212,5	71,1
Vorwärmzeit [min]	5	5	5
Sprühzeit [min]	99	122	50
Zulufttemperatur [°C]	27	27	27
Ablufttemperatur [°C]	23	23	23
Sprührate [g/min]	2,19	1,74	1,42
Nachtrockenzeit [min]	5	5	5

#### Beispiel 4 (Überzug zu Steuerung der Freigabe im Kolon)

Verfahrensbedingungen/Rezepturen: Überzugsversuche mit EUDRAGIT® FS 30D (Copolymer aus 65 Gew.-% Methylacrylat, 25 Gew.-% Methylmethacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure) auf retardierende Budesonidpellets mit NE Wirkstoffeinbettung. (Einwaagen in Gramm).

Beispiel	4
Ausgangscharge	Versuch 1
EUDRAGIT® FS 30D	233,3
GMS	3,5
TEC	3,5
Tween 80	1,4
Wasser	191,0
Summe	435,56
Probe bei % LTS	10; 15
Lackrockensubstanz (LTS) [g]	70
Weichmacher bezogen auf LTS [%]	5,0
Trennmittel bezogen auf LTS	5,0%
Feststoffgehalt Dispersion (m/m) [%]	18,0
LTS bezogen auf die Kernmasse	20%
Überzugsgerät	Strea 1
Düsendurchmesser [mm]	0,8
Sprühdruck [bar]	0,5
Ansatzgröße [g]	350
Auftragsmenge [g]	435,6
Vorwärmzeit [min]	5
Sprühzeit [min]	150
Zulufttemperatur [°C]	41
Ablufttemperatur [°C]	30
Sprührate [g/min]	3,0
Nachtrockenzeit [min]	5

### Beispiel 5: (Überzug zur Steuerung der Freigabe im Intestinum)

#### Verfahrensbedingungen/Rezeptur:

Magensaftresistenter Überzug mit Eudragit® L 30 D-55 (Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure) auf retardierte Budesonidpellets. Einwaagen erfolgten in Gramm.

Beispiel	5
Ausgangscharge	Versuch 3
EUDRAGIT® L 30D-55	233
Talkum	35
TEC	7
Wasser	285
Summe	560
Probe bei % LTS	10%, 15%
Lackrockensubstanz (LTS) [g]	70
Weichmacher bezogen auf LTS	10%
Trennmittel bezogen auf LTS	50%
Feststoffgehalt Dispersion (m/m)	20,0%
LTS bezogen auf die Kernmasse	20%
Überzugsgerät	Strea 1
Düsendurchmesser [mm]	0,8
Sprühdruk [bar]	0,5
Ansatzgröße [g]	350
Auftragsmenge [g]	560
Vorwärmzeit [min]	5
Sprühzeit [min]	248
Zulufttemperatur [°C]	44
Ablufttemperatur [°C]	31
Sprührate [g/min]	2,56
Nachtrockenzeit [min]	5

## Ergebnis der Untersuchung

In Abb. 1 sind die vergleichenden Freigabepprofile des Beispiels 1 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 2,5:1) und Beispiels 2 (EUDRAGIT® NE 30 D : Budesonid 1,6:1) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt. Die Freigaberate nimmt mit steigender Polymerauftragsmenge, gleichbedeutend mit zunehmender Filmdicke, ab. Die Freigabe für die 1%igen Polymeraufträge verläuft innerhalb von 3-4 Stunden quantitativ. Bei größeren LTS Auftrag kann eine Erniedrigung der Freigaberate beobachtet werden.

Nach einer beschleunigten Freigaberate zu Beginn der Freisetzung gehen die Profile in eine lineare Freigabekinetik mit niedrigerer Freigabegeschwindigkeit über. Die Beispiele 1 und 2 mit 2% respektive 3% (m/m) Polymerauftrag setzten nach 16 Stunden zwischen 87,2% und 92,5% der Dosis frei.

Bei einer sehr niedrigen Auftragsmenge (1% m/m Lacktrockensubstanz (LTS)) ist noch kein homogen geschlossener Film zu erwarten. Der Wirkstoff liegt vielmehr polymerfixiert, in einem sehr „lockeren“ Netzwerk auf der Oberfläche der non pareils vor. Der an der Oberfläche der Matrix präsentierte Wirkstoff, steht mit dem Auflösungsmedium in direktem Kontakt. Suspendiertes Budesonid in der Matrix, muss dagegen nach der Auflösung erst durch die Polymerstruktur diffundieren, um, dem Konzentrationsgradienten folgend, in das umgebende Freigabemedium zu gelangen. Da das Verhältnis der Oberfläche zur Polymermatrix bei einem niedrigeren Polymerauftrag höher ist, kann damit die erhöhte initiale Freigabe erklärt werden. Ein größerer Anteil der Wirkstoffdosis befindet sich an der Oberfläche der Matrix und wird im Verhältnis schnell freigesetzt. Die verlangsamte Freigabe bei 3% gegenüber 2% könnte damit erklärt werden, dass die Masse der Polymermatrix, und in folge dessen, auch die Dicke der Matrix, signifikant bei einer Erhöhung des Polymerauftrags zunimmt, während die Oberfläche kaum beeinflusst wird. Der mittlere Diffusionsweg verlängert sich und die Freigabe wird folglich verlangsamt.

**Abb.1** Freigabepprofile zweier Chargen unterschiedlichem Polymer:Wirkstoff-Verhältnis (2,5:1, Versuch 1) und (1,6:1, Versuch 2) mit unterschiedlichen Polymerauftragsmengen in Phosphatpuffer pH 6,8. Der Quotient des jeweiligen Polymer:Wirkstoff-Verhältnisses ist in der Legende in runden Klammern gesetzt.

### **Robustheit des Freigabeverhaltens**

3%ige Polymerüberzüge des Beispiels 1 (Eudragit NE 30 D : Budesonid 2,5:1) wurden auf ihre Robustheit hinsichtlich der osmotischen Konzentration des Freigabemediums untersucht. Als Dissolution-Medium wurde Phosphatpuffer pH 6,8, mit einer osmotischen Konzentration von 80 mOsmol und 300 mOsmol verwendet. Eine annähernd isotone Konzentration von 300 mOsmol wurde durch Zusatz von NaCl zum Puffer eingestellt. Dieser Osmolaritätsbereich deckt die präprandialen Zustände im proximalen GI-Trakt mit und ohne gleichzeitige Einnahme der Pellets mit bis zu 250 ml Wasser ab. Es ist zu beobachten, dass die Osmolarität keinen Einfluss auf die Freigabe aus den Pellets hat. Die Freigabe verläuft sehr robust (Abb. 2).

**Abb. 2:** Freigabepprofile von Beispiel 1 mit 3% (m/m) Polymerauftrag in Phosphatpuffer und einer isotonen und hypotonen Osmolarität.

### **Beispiel 4: Modifikation des Beginns der Freigabe durch ein Filmcoating mit Eudragit® FS 30 D**

Die Überzugscharge entspricht Beispiel 1 (Sprüheinbettung von Budesonid in Eudragit NE 30 D, Polymer:Wirkstoff Verhältnis 2,5:1, 3% m/m LTS) wurde mit Eudragit FS 30 D zur Modifikation des Beginns der Freigabe überzogen. Die resultierende Charge (2-24) wurde genauer, hinsichtlich ihres *in vitro* Freigabeverhaltens, untersucht. Ziel war die verlangsamte Freigabe von Budesonid, wobei die Freisetzung erst im terminalen Dünndarm einsetzen soll.

Die durchgeführten Freigabeuntersuchungen in Arzneibuchpuffern mit pH 1,2; 6,8; 7,2 und 7,5 zeigen für Versuch 4 mit 20% (m/m) LTS von Eudragit® FS 30 D eine Unterbindung der Freigabe bei pH 1,2 und 6,8. Bei pH-Werten also, die den Magen und den proximalen Dünndarm simulieren sollen. Die Freisetzung setzt, mit einer kurzen  $t_{lag}$  Phase zwischen 15 bis 30 Minuten, in Puffer pH 7,2 ein. Die Freigabe folgt danach einem retardierten nahezu linearen Kurvenverlauf. Das äußere Polymer löst sich in bei diesem pH noch nicht auf, jedoch ist die Quellung stark ausgeprägt. Die Freigabe wird in diesem Fall von der Diffusion durch das gequollene Polymer kontrolliert. Bei pH 7,5 beginnt die Freigabe sofort, ohne, dass eine lag time beobachtet werden kann. Das äußere Polymer Eudragit® FS 30 D löst sich rasch auf und die Freigabe wird allein durch die Wirkstoffeinbettung in Eudragit® NE 30 D gesteuert (**Abb. 3**)

**Abbildung 3.** Freigabeprofile von Versuch 4 (20% (m/m) Eudragit® FS 30 D Überzug auf Budesonidsprüheinbettung in Eudragit® NE 30 D (Polymer:Wirkstoffverhältnis 2,5:1)) in Arzneibuchpuffern mit unterschiedlichen pH-Werten.

#### **Beispiel 5: Magensaftresistenter Überzug mit Eudragit® L 30 D-55**

Versuch 5 wurde als Prototyp für die Therapie des Morbus Crohn ausgewählt und durch *in vitro* Freigabeuntersuchungen genauer charakterisiert. Die Charge setzt sich aus einer Sprüheinbettung des Budesonid in Eudragit® NE 30 D mit 1% (m/m) LTS Auftrag und einem magensaftresistenten Überzugspolymer, nämlich Eudragit® L 30 D-55 mit 10%, respektive 20% LTS-Auftrag zusammen. Da der magensaftresistente Polymerüberzug in direktem Kontakt zur Einbettungsmatrix steht, war es von Interesse, einen möglichen Einfluss des Überzugs auf die Freisetzung aus der Einbettung zu untersuchen. Die Prüfung auf Magensaftresistenz wurde nach der Monographie des USP 24 „Delayed-release (Enteric-coated) Articles - General Drug Release Standard“, Methode A durchgeführt. Es konnte weder bei 10% noch 20% (m/m) Polymerauftrag eine Freigabe über 2 Stunden in simuliertem Magensaft gemessen werden. Nach

Pufferung auf pH 6,8 setzt die Freisetzung ohne Verzögerung ein. Es ist zu beobachten, dass das Freigabeprofil durch den höheren, 20%igen Polymerauftrag kaum gegenüber dem 10%igen LTS-Auftrag beeinflusst wird.

**Abbildung 4.** Freigabeprofil von Beispiel 5 mit 10% und 20% (m/m) Polymerauftrag EUDRAGIT® L 30 D-55. Freigabe für 2 Stunden in 0,1 N HCl und danach Umpufferung auf pH 6,8.

**Abbildung 5:** Freigabeprofile von Versuch 5 in Dissolution-Medien (Phosphatpuffer, Ph 6,8) mit unterschiedlicher Osmolarität. Einbettung in Eudragit® NE 30 D (Versuch 3) und Coating mit Eudragit® L 30 D (Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure)

Die Freigabeuntersuchung, deren Ergebnisse graphisch in Abb. 5 dargestellt sind, zeigt, dass sich die Freigabe aus den Pellets sehr robust gegenüber Veränderungen des Freigabemediums verhält. Ein osmotischer Einfluss auf das Freisetzungsprofil im Bereich von 80 bis 300 mOsmol kann in den Versuchen praktisch nicht beobachtet werden.

**Beispiel 6** (nicht erfindungsgemäß, Vergleich zu Beispiel 1)

Formulierung Vergleich zu Beispiel 1.) mit Eudragit RL 30D als retardierender Überzug und EUDRAGIT® L 30 D-55 als magensaftresistenter Filmüberzug (MR). Einwaagen in Gramm.

Beispiel 6	Retard	MR
Eudragit RL 30D	200	---
Eudragit L 30D-55	---	167
Talkum	30	25
TEC	12	5
Wasser	268	203
Gesamt	510	400
Lacktrockensubstanz (LTS) [g]	60	50
Welchmacher bezogen auf LTS	20%	10%
Trennmittel bezogen auf LTS	50%	50%
Feststoffgehalt Dispersion (m/m)	20,4%	20%
LTS bezogen auf die Kernmasse	12%	20%
Überzugsgerät	Strea 1	Strea 1
Düsendurchm. [mm]	0,8	0,8
Sprühdruk [bar]	0,5	0,5
Ansatzgröße [g]	500	250
Auftragsmenge [g]	510	400
Vorwärmzeit [min]	5	5
Sprühzeit [min]	213	167
Zulufttemperatur [°C]	34	40
Ablufttemperatur [°C]	25	30
Sprührate [g/min]	2,4	2,4
Nachtrockenzeit [min]	5	10

**Abbildung 6:** Freigabepprofile von Beispiel 6 Aminosalicylsäurepellets mit einen Retardüberzug EUDRAGIT RL 30 D und einem magensaftresistenten Überzug von EUDRAGIT L 30 D-55 in Phosphatpuffer mit unterschiedlicher Osmolarität.

Alle Freigabetests wurden nach USP Methode 2 (Paddle) mit einer Drehzahl von 100 Upm durchgeführt.

## PATENTANSPRÜCHE

### 1. Mehrschichtige Arzneiform, aufgebaut aus

- a) einem neutralen Kern,
- b) einem inneren Überzug aus einem Methacrylat-Copolymeren
- c) einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt

dadurch gekennzeichnet, daß

der innere Überzug im wesentlichen aus einem Methacrylat-Copolymeren besteht, das mindestens zu 90 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten aufgebaut ist, eine Mindestfilmbildetemperatur nach DIN 53 787 von höchstens 30 °C aufweist und den pharmazeutischen Wirkstoff in gebundener Form enthält.

- ### 2. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- das Methacrylat-Copolymer des inneren Überzugs aus 25 - 35 Gew.-% Methylmethacrylat, 75 bis 65 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% anderen vinylisch polymerisierbare Monomeren, insbesondere (Meth)acrylatmonomeren mit polaren oder ionischen Resten polymerisiert ist, wobei sich die Mengenteile zu 100 Gew.-% addieren.

3. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoff/Polymerverhältnis der inneren Schicht 20 zu 1 bis 1 zu 20 beträgt.
4. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat besteht.
5. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat besteht.
6. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat, 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinyllisch copolymerisierbaren Monomeren, mit der Maßgabe, daß die Glastemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt, besteht.
7. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Überzug im wesentlichen aus einem (Meth)acrylat Copolymeren, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure besteht.

8. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoff aus den Wirkstoffklassen der Aminosalicylate, der Sulfonamide oder der Glucocorticoide enthält.
9. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfalazin, Prednison, Prednisolon oder Budesonid enthält.
10. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoff aus den Wirkstoffklassen der Enzyme, Peptidhormone, immunmodulatorische Proteine, Antigene, Antikörper oder der Oligonukleotide enthält.
11. Mehrschichtige Arzneiform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff Pankreatin, Insulin, Human Growth Hormon (hGH), Corbaplatin, Intron A, Calcitonin, Cromalyn, Interferone, Calcitonin, Granulocyte Colony Stimulating factor (G-CSF), Interleukin, Parathyroidhormone, Glucagon, Pro-Somatostatin, Somatostatin, Detirelix, Cetrorelix, Vasopressin, 1-Deaminocysteine-8-D-arginine-Vasopressin, Leuprolidacetat oder ein Antigen, das aus Gräsern oder anderen Pflanzen, wie z. B. Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Bermuda Gras, Zinnkraut, Ahorn, Ulme, Eiche, Platane, Pappel, Zeder, Zinnkraut, Disteln gewonnen wurde, enthält.

12. Mehrschichtige Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die prozentualen Wirkstofffreigabe-Werte in einem hypotonen und einem isotonen Freigabemedium basierend auf Phosphatpuffer pH 6,8 im Zeitraum von 1 bis 5 Stunden zu keinem Zeitpunkt um mehr als 10 % voneinander abweichen.

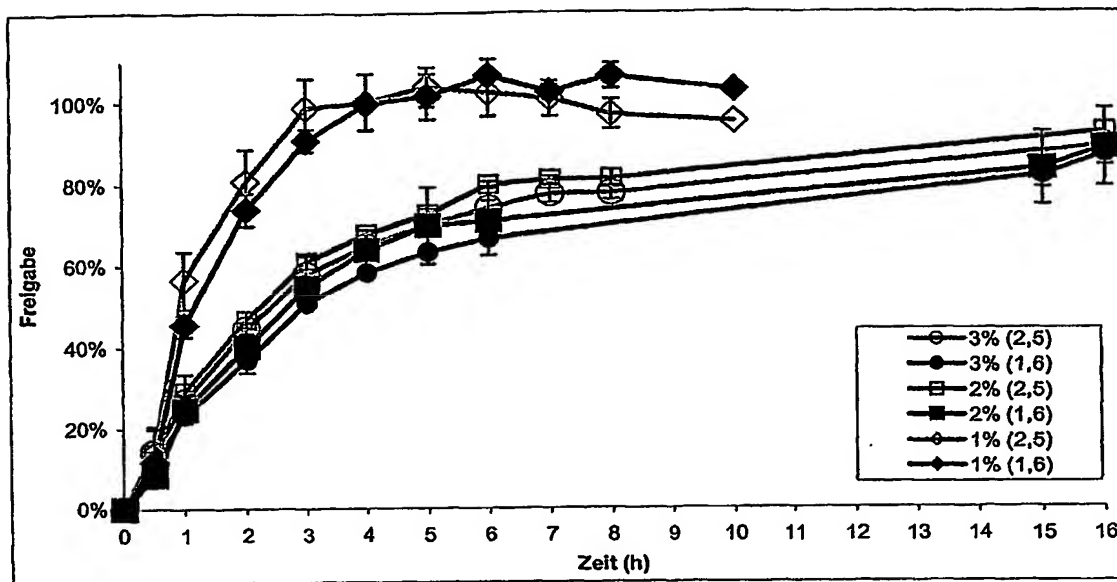


Abb.1

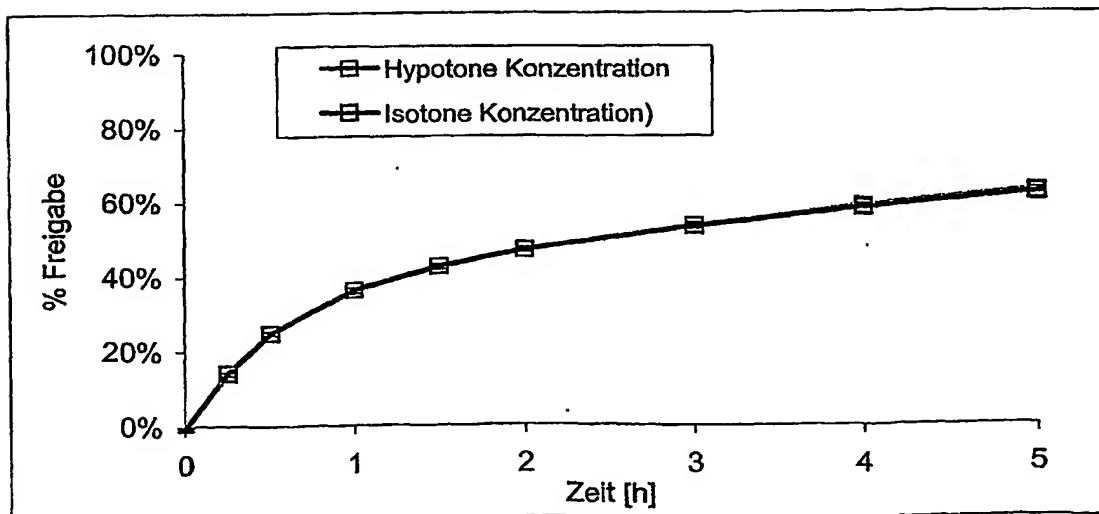


Abb.2

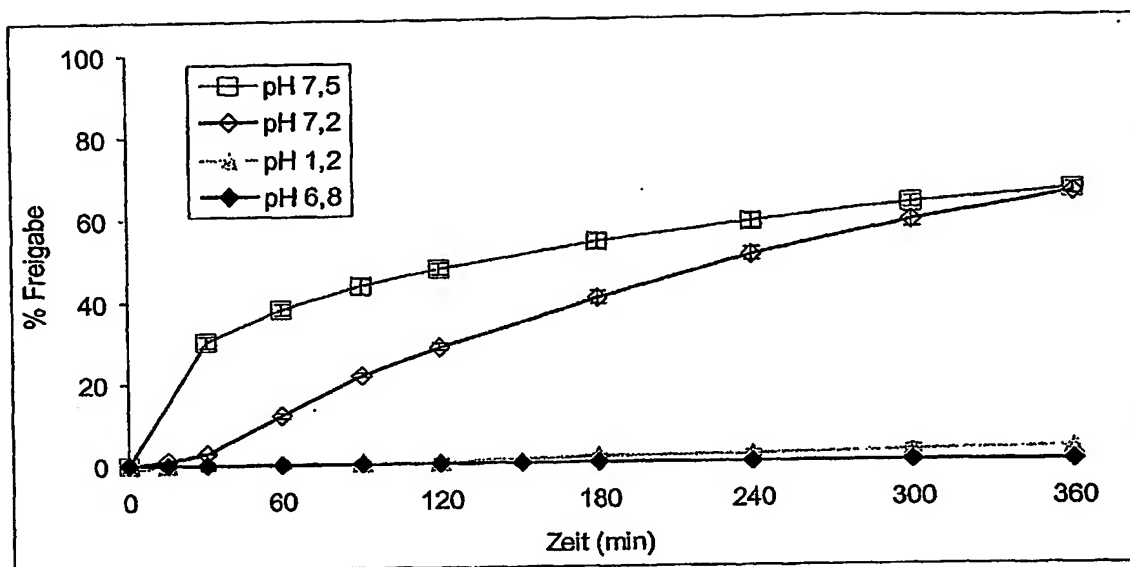


Abb.3

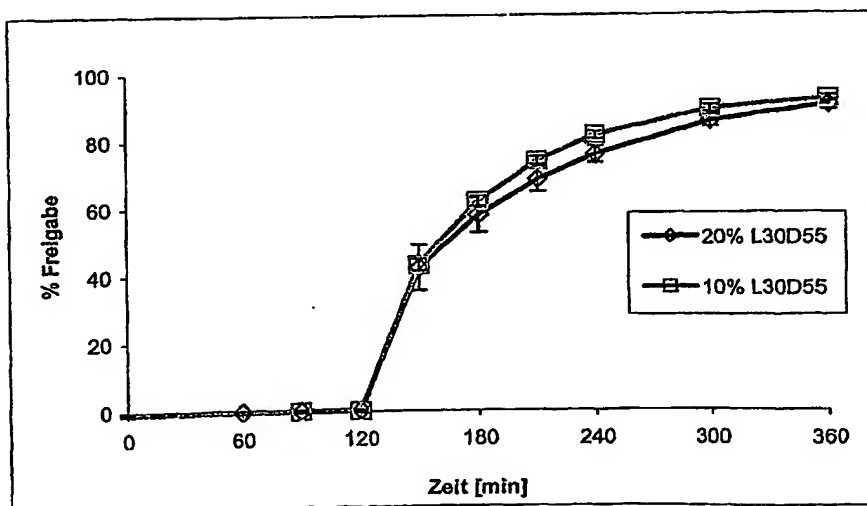


Abb.4

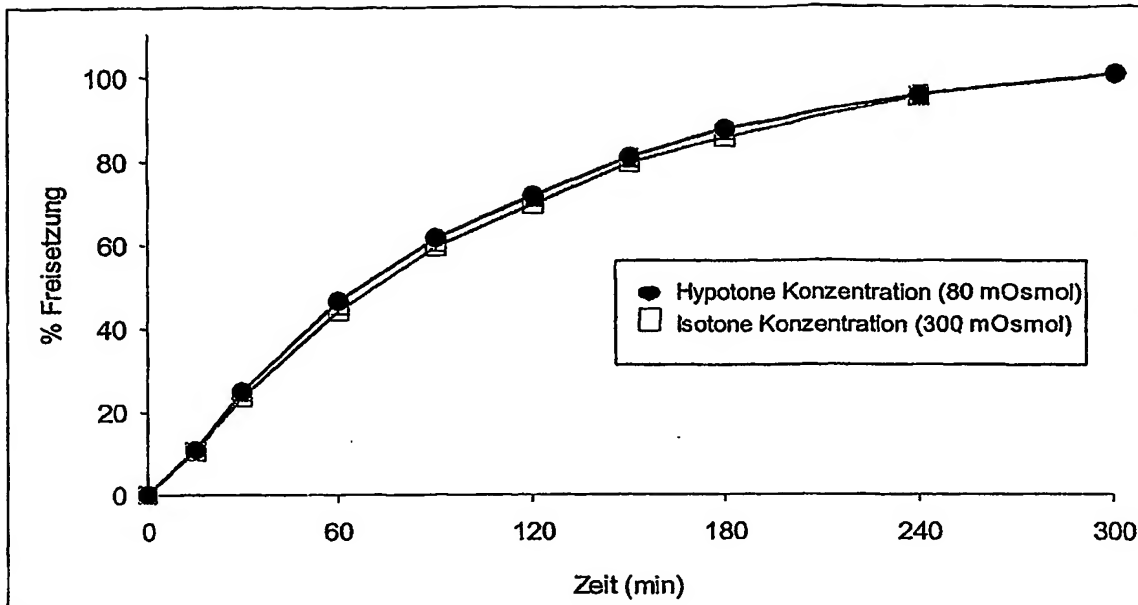


Abb.5

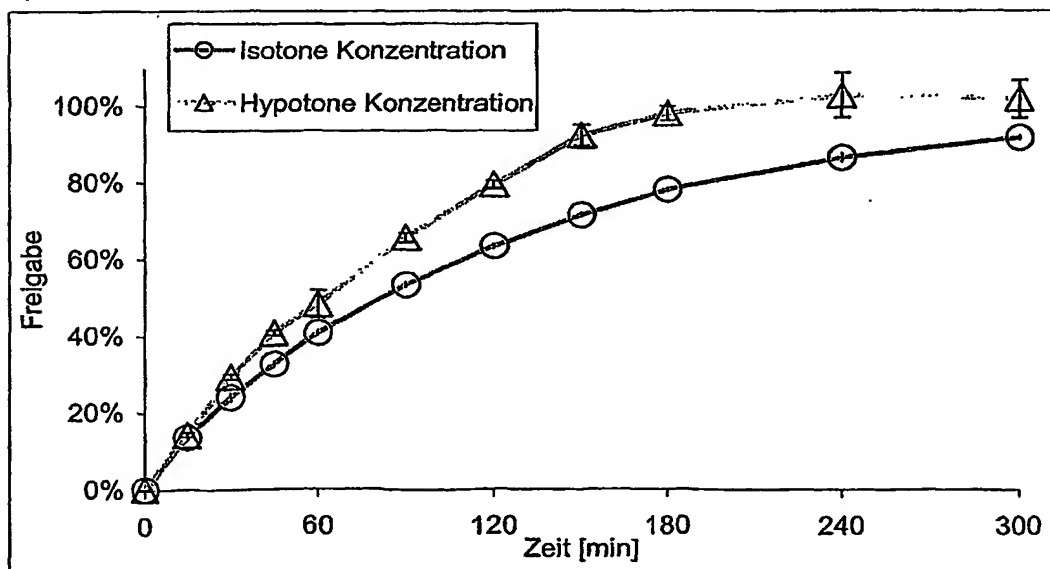


Abb.6

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K9/50 A61K 31/573

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 643 602 A (ULMIUS JAN) 1 July 1997 (1997-07-01) claims 1-6,8-13,15,22-24 examples 1,2 column 2, line 7 -column 4, line 60 column 5, line 12 - line 48 column 6, line 15 -column 8, line 15	1,8,9
X	EP 0 519 870 A (SPIRIG AG) 23 December 1992 (1992-12-23) claims 1-17 examples 1-3 page 4, line 11 - line 25 page 6	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2003

Date of mailing of the international search report

19/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schifferer, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09800

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5643602	A	01-07-1997	US 6423340 B1	23-07-2002
			AT 125445 T	15-08-1995
			AU 643021 B2	04-11-1993
			AU 7786491 A	13-06-1991
			CA 2071518 A1	23-05-1991
			DE 69021214 D1	31-08-1995
			DE 69021214 T2	04-01-1996
			DE 502092 T1	26-11-1992
			DK 502092 T3	27-12-1995
			EG 19642 A	30-08-1995
			EP 0502092 A1	09-09-1992
			ES 2074698 T3	16-09-1995
			FI 922325 A	21-05-1992
			FI 991893 A	06-09-1999
			GR 3017691 T3	31-01-1996
			HK 51897 A	02-05-1997
			HR 920632 A1	30-04-1995
			HU 60630 A2	28-10-1992
			HU 216836 B	28-09-1999
			IE 904170 A1	22-05-1991
			IL 96415 A	27-11-1995
			JP 3145111 B2	12-03-2001
			JP 5501705 T	02-04-1993
			KR 179042 B1	20-03-1999
			LT 1751 A ,B	25-07-1995
			LV 10183 A ,B	20-10-1994
			NO 922004 A	21-05-1992
			NZ 235807 A	25-02-1993
			PL 287844 A1	02-12-1991
			PT 95946 A	13-09-1991
			WO 9107172 A1	30-05-1991
			SG 54210 A1	16-11-1998
			SI 9012150 A	31-08-1998
			RU 2134104 C1	10-08-1999
			ZA 9008777 A	31-07-1991
EP 0519870	A	23-12-1992	EP 0520119 A1	30-12-1992
			AT 142490 T	15-09-1996
			CA 2071319 A1	18-12-1992
			DE 59207094 D1	17-10-1996
			DK 519870 T3	13-01-1997
			EP 0519870 A1	23-12-1992
			US 5711967 A	27-01-1998

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09800

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K9/50 A61K31/573

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 643 602 A (ULMIUS JAN) 1. Juli 1997 (1997-07-01) Ansprüche 1-6,8-13,15,22-24 Beispiele 1,2 Spalte 2, Zeile 7 - Spalte 4, Zeile 60 Spalte 5, Zeile 12 - Zeile 48 Spalte 6, Zeile 15 - Spalte 8, Zeile 15 ---	1,8,9
X	EP 0 519 870 A (SPIRIG AG) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) Ansprüche 1-17 Beispiele 1-3 Seite 4, Zeile 11 - Zeile 25 Seite 6 -----	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schifferer, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09800

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5643602	A	01-07-1997	US 6423340 B1	23-07-2002
			AT 125445 T	15-08-1995
			AU 643021 B2	04-11-1993
			AU 7786491 A	13-06-1991
			CA 2071518 A1	23-05-1991
			DE 69021214 D1	31-08-1995
			DE 69021214 T2	04-01-1996
			DE 502092 T1	26-11-1992
			DK 502092 T3	27-12-1995
			EG 19642 A	30-08-1995
			EP 0502092 A1	09-09-1992
			ES 2074698 T3	16-09-1995
			FI 922325 A	21-05-1992
			FI 991893 A	06-09-1999
			GR 3017691 T3	31-01-1996
			HK 51897 A	02-05-1997
			HR 920632 A1	30-04-1995
			HU 60630 A2	28-10-1992
			HU 216836 B	28-09-1999
			IE 904170 A1	22-05-1991
			IL 96415 A	27-11-1995
			JP 3145111 B2	12-03-2001
			JP 5501705 T	02-04-1993
			KR 179042 B1	20-03-1999
			LT 1751 A ,B	25-07-1995
			LV 10183 A ,B	20-10-1994
			NO 922004 A	21-05-1992
			NZ 235807 A	25-02-1993
			PL 287844 A1	02-12-1991
			PT 95946 A	13-09-1991
			WO 9107172 A1	30-05-1991
			SG 54210 A1	16-11-1998
			SI 9012150 A	31-08-1998
			RU 2134104 C1	10-08-1999
			ZA 9008777 A	31-07-1991
EP 0519870	A	23-12-1992	EP 0520119 A1	30-12-1992
			AT 142490 T	15-09-1996
			CA 2071319 A1	18-12-1992
			DE 59207094 D1	17-10-1996
			DK 519870 T3	13-01-1997
			EP 0519870 A1	23-12-1992
			US 5711967 A	27-01-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**